帕金森病患者疼痛影响因素的系统评价

章雨桐，王秋琴，徐语晨，等. 帕金森病患者疼痛影响因素的系统评价［J］. 中国全科医学，2022.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0788

章雨桐，王秋琴，徐语晨，翁恒，梁咏琪，汪露露，王庆，徐桂华*

基金项目：江苏省自然科学面上项目“基于 NF-κB 信号通路探讨铜砭刮痧治疗帕金森病的机制研究”（项目编号：19KJB360014）；江苏省研究生实践创新计划项目“铜砭刮痧干预帕金森病患者运动症状的临床疗效研究”（项目编号：SJCX22_0812）

1.210023 江苏省南京市，南京中医药大学护理学院

*通信作者：徐桂华，教授，博士生导师；E-mail：7115@njucm.edu.cn

【摘要】　背景　疼痛是帕金森病（Parkinson's disease，PD）患者常见的非运动症状之一，且对患者生活质量造成严重影响，目前学者对 PD 患者发生疼痛的影响因素进行了探讨，但研究结果存在一定差异性。**目的**　对 PD 患者疼痛影响因素进行系统评价。**方法**　计算机检索知网、万方、维普、中国生物医学文献服务系统（CBM）、Web Of Science、PubMed、MEDLINE、EmBase、The Cochrane Library 数据库有关 PD 患者疼痛影响因素的研究，检索时间为建库至 2022 年 4 月。由 2 名研究者独立筛选文献，并提取相关资料。采用美国卫生保健质量研究机构（AHRQ）编制量表和纽卡斯尔-渥太华量表（NOS）分别对横断面研究和病例对照研究进行偏倚风险评价。对所有涉及的影响因素进行描述性分析，并采用 RevMan5.3 软件对共同的影响因素进行 Meta 分析。**结果**　共纳入 16 项研究，总样本量为 2855 例，共涉及 24 种影响因素。描述性分析结果可知有 2 项保护因素和 22 项危险因素，Meta 分析结果可知：性别[OR=3.73，95%（1.75,7.96），P=0.0007]、病程[OR=1.35，95%（1.15,1.60），P=0.0003]、抑郁情绪[OR=1.14，95%（1.07,1.22），P＜0.0001]、UPDRSIII 评分[OR=1.07，95%（1.03,1.11），P=0.0002]、Hoehn-Yahr 分级[OR=2.28，95%（1.28,4.04），P=0.005]、NMSS 评分[OR=1.68，95%（1.46,1.93），P＜0.00001]是 PD 疼痛的影响因素。GRADE 分析结果显示性别、NMSS 评分是中等质量证据，病程、抑郁情绪、UPDRSIII评分是低质量证据，Hoehn-Yahr 分级是极低质量证据。**结论**　认知功能正常及精神状态好是 PD 疼痛的保护因素，女性、病程长、抑郁情绪、运动障碍、H-Y 分级高以及其他非运动症状（睡眠障碍、疲劳）程度重是 PD 疼痛的危险因素，未来需要更大样本、高质量研究进一步验证。

【关键词】帕金森病；疼痛；非运动症状；影响因素；系统评价

Factors Affecting Pain in Patients with Parkinson's Disease: a Systematic Review

*ZHANG Yutong, WANG Qiuqin, XU Yuchen, WENG Heng, LIANG Yongqi, WANG Lulu, WANG Qing, XU Guihua**

1.School of Nursing, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

** Corresponding author: XU Guihua, professor, Doctoral supervisor; E-mail:7115@njucm.edu.cn*

【Abstract】 Background Pain is one of the common non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease (PD), and has a serious impact on the quality of life of patients. Currently, scholars have discussed the factors influencing the occurrence of pain in PD patients, but there are some differences in research results. **Objective** To systematically evaluate the influencing factors of pain in PD patients. **Method** Study on the influencing factors of pain in PD patients were searched in databases including CNKI, Wanfang, VIP, CBM, Web Of Science, PubMed, MEDLINE, EmBase and The Cochrane Library from inception to April 2022. Two researchers independently screened the literature and extracted relevant data. The risk of bias was assessed using the AHRQ scale and the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for cross-sectional studies and case-control studies. Descriptive analysis was conducted on all the influencing factors involved, and meta-analysis was conducted on the common influencing factors by RevMan5.3 software. **Result** A total of 16 studies were included, with a total sample size of 2855 cases, involving 24 influencing factors. Descriptive analysis showed that there were 2 protective factors and 22 risk factors, and meta-analysis showed that: Gender [OR=3.73, 95% (1.75,7.96), P=0.0007], course of disease [OR=1.35, 95% (1.15,1.60), P=0.0003], depressive mood [OR=1.14, 95% (1.07,1.22), P < 0.0001], UPDRSIII score [OR=1.07, 95% (1.03,1.11), P=0.0002], Hoehn-Yahr grading [OR=2.28, 95% (1.28,4.04), P=0.005], NMSS score [OR=1.68, 95% (1.46,1.93), P < 0.00001) were the influencing factors of PD pain. GRADE analysis showed moderate quality evidence are gender, NMSS score, low quality evidence are duration of illness, depressed mood and UPDRS III score, very low quality evidence is Hoehn-Yahr classification. **Conclusion** Normal cognitive function and good mental state are protective factors for PD pain, female. Long course of disease, depressive mood, motor disorder, high H-Y rating, and severity of other non-motor symptoms (sleep disturbance, fatigue) are risk factors for PD pain. Larger samples and high-quality studies are needed for further validation in the future.

【Key Words】 Parkinson's disease; Pain; Non-motor symptoms; Influencing factors; Systematic review

帕金森病（Parkinson's disease，PD）是继阿尔兹海默症之后的第二大神经退行性疾病，其临床表现

为震颤、运动迟缓、强直、冻结步态等运动症状以及疼痛、便秘、睡眠障碍等非运动症状，随人口老龄化迅速加快，其发病率呈现不断升高的趋势。国内一项基于社区的研究调查显示，在 60 岁以上的老年人群中，PD 患病率达 1.37%（95%置信区间 1.02%-1.73%），估计中国 PD 患者的总数可能达到 362 万[1]。疼痛在 PD 患者中愈发常见，它是对生活质量影响最大的非运动症状之一。临床疼痛类型众多、表现复杂，早期识别疼痛类型、了解疼痛发生机制，及早进行药物或非药物的干预治疗会在一定程度上帮助患者延缓疾病进展，提高生活质量[2]。有相关学者对疼痛影响因素进行探讨，发现年龄、性别、抑郁情绪、运动症状、病程等会对 PD 患者疼痛的发生发展产生一定作用，但不同研究之间由于地理位置、人群、样本量等多种因素影响又会产生较大的差异性[3]。因此，本研究对 PD 患者发生疼痛的影响因素研究进行系统评价与分析，对疼痛危险因素进行早期预防和控制，降低发病率，也为临床工作提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 计算机全面检索中英文数据库，包括中国知网（CNKI）、万方（WanFang）、维普（VIP）、中国生物医学文献服务系统（CBM）、Web Of Science、PubMed、MEDLINE、EmBase、The Cochrane Library，检索时间为建库至 2022 年 4 月 12 日，中文检索词主要有“帕金森病/震颤麻痹/疼痛/危险因素/相关因素/影响因素/预测因素/风险因素”；英文检索词主要有 “Parkinson's disease / parkinsonism / ache / pain / douleur / dangerous factor / risk factor / relevant factor / relative factor / correlative factor / impact factor / contributing factor / associated factor / predictive factor / affecting factor”，具体检索策略见框 1（以 Web Of Science 为例）。

#1 (ALL=(Parkinson's disease)) OR ALL=(parkinsonism)

#2 ((((((((ALL=(dangerous factor)) OR ALL=(risk factor)) OR ALL=(relevant factor)) OR ALL=(relative factor)) OR ALL=(correlative factor)) OR ALL=(impact factor)) OR ALL=(contributing factor)) OR ALL=(associated factor)) OR ALL=(predictive factor)) OR ALL=(affecting factor)

#3 ((ALL=(ache)) OR ALL=(pain)) OR ALL=(douleur)

#4 #1 AND #2 AND #3

框 1 文献检索策略

Box 1 Literature retrieval strategy

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 （1）符合 PD 的诊断标准、经主治医师诊断为 PD 者；（2）研究类型为观察性研究，包括队列研究、病例对照研究、横断面研究；（3）研究内容为帕金森病疼痛的影响因素或预测风险因素；（4）文献提供可换算为 OR 值、95%置信区间及标准误 SE 的相关数据。

1.2.2　排除标准　（1）非中英文文献；（2）会议、综述、系统评价、信件、随机对照试验、动物实验等类型文献；（3）缺少数据以至信息无法提取的文献；（3）重复发表的文献；（4）无法获取全文的文献；（5）仅进行单因素分析的文献。

1.3　文献筛选与资料提取　由 2 名研究者独立筛选文献并提取资料，经核对后若产生分歧则由第三方商讨决定。纳入文献首先进行查重，再阅读文题和摘要进行初筛，排除与主题明显不相关的文献，接着阅读全文按照纳入与排除标准进行复筛以确定最终纳入文献。主要提取资料内容包括：第一作者、发表年份、国家/地区、研究类型、样本量、疼痛评估工具或诊断方法、疼痛发生率以及涉及的影响因素。

1.4　纳入文献质量评价　横断面研究采用美国卫生保健质量和研究机构（Agency for Healthcare Research and Quality，AHRQ）编制的评价量表[4,5]，该量表共包括 11 个条目，每一条目以“是”、“否”及“不清楚”来作答，“是”得 1 分，“否”与“不清楚”均得 0 分，最终得分在 0~3 分为低质量文献，4~7 分为中等质量文献，8~11 分为高质量文献。病例对照研究采用纽卡斯尔-渥太华量表（NOS）进行评价[6,7]。该量表从 3 个维度（共 8 个条目）进行评价，包括研究人群选择（4 个条目）、组间可比性（1 个条目）、暴露因素测量（3 个条目）。

1.5　统计学处理　本研究采用描述性分析对所有涉及的影响因素进行归纳统计，制成表格，并对其作用方向进行分类，主要分为危险因素和保护因素。采用 RevMan5.3 软件进行系统评价，在必要时进行亚组分析。二分类变量以比值比 OR 值及 95%置信区间（CI）表示合并效应量。异质性检验主要通过 I^2 进行评估，若 I^2＜50%，P＞0.1，表示不存在异质性或异质性较小，采用固定效应模型；若 I^2＞50%，P＜0.1，表示异质性较大，则采取随机效应模型，并通过敏感性分析进一步探讨异质性来源。通过软件绘制漏斗图进行潜在的偏倚风险分析，以 P＜0.05 为差异有统计学意义。

1.6　证据等级评价　采用 GRADE 分级系统对合并效应量的结局指标进行等级评价，将证据质量分为高、中、低、非常低四个等级，本研究纳入的研究均为观察性研究，因此开始时是低质量。评价内容包括偏倚风险、不一致性、不精确性、间接性、其它问题（发表偏倚）。

2　结果

2.1　文献筛选结果　计算机检索共获得 1521 篇文献，经查重后得 1107 篇，阅读文题摘要初筛得 65 篇，再阅读全文复筛最终纳入 16 篇[8-23]文献，具体检索流程见图 1。纳入研究发表时间在 2008-2022 年间，总样本量为 2855 例，其中中文文献 10 篇[8,10-14,16,20-22]，英文文献 6 篇[9,15,17-19,23]，期刊论文 11 篇[8-10,13,15-19,21,23]，学位论文 5 篇[11,12,14,20,22]。

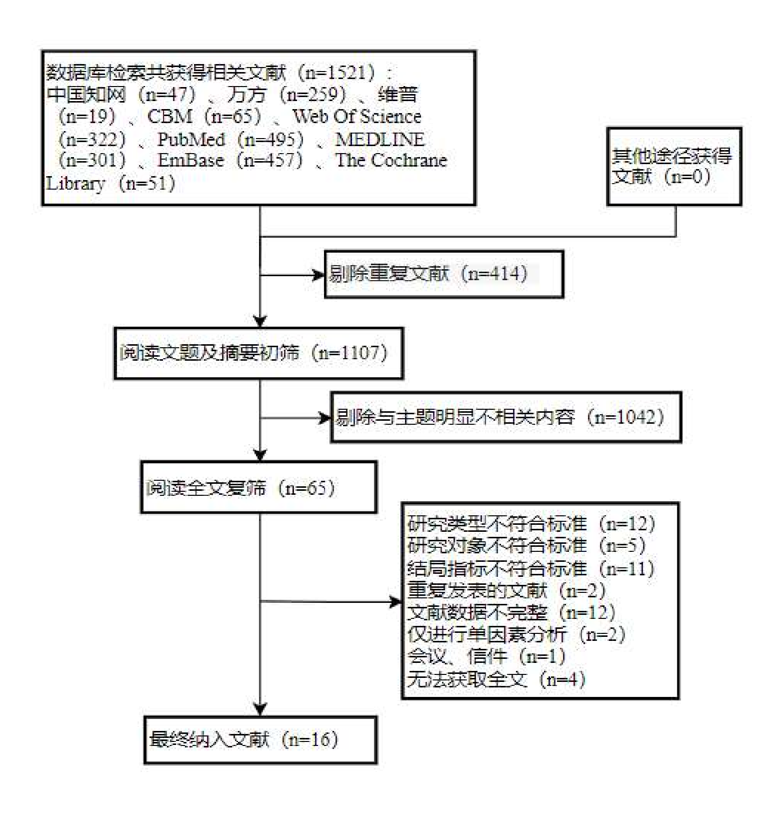


图 1　文献筛选流程

Figure 1　Literature screening process

2.2　纳入文献基本特征及质量评价结果　纳入文献中横断面研究有 14 篇，病例对照研究有 2 篇，涉及的影响因素包括性别、年龄、病程等在内共 24 个，见表 1。纳入研究中高质量研究有 9 篇，中等质量研究 7 篇，质量评价结果见表 2、3。

表 1　PD 患者疼痛影响因素研究的一般特征

Table 1　General characteristics of studies on factors affecting pain in PD patients

第一作者	发表年份	国家/地区	研究类型	样本量	疼痛评估工具或诊断方法	疼痛发生率（%）	涉及的影响因素
郭志颖[8]	2022	中国（江苏南京）	病例对照研究	129	UPDRSII第 17 项	31.78	A、C、D、E、F、G、H
李俊[9]	2022	中国（安徽合肥）	横断面研究	452	NRS	45.58	A、I
邢峰博[10]	2021	中国（安徽合肥）	横断面研究	106	KPPS	50	J
唐佳[11]	2021	中国（云南昆明）	横断面研究	88	按国际疼痛协会定义	39.8	C、K、F

李晓涵[12]	2021	中国（吉林长春）	横断面研究	86	KPPS	65.38	A、F、H、L
孙海华[13]	2020	中国（江苏盐城）	病例对照研究	81	简易疼痛问卷	48.15	F、G、H
刘育栋[14]	2020	中国（江西南昌）	横断面研究	105	VAS 评分	61.9	N、O、P
Pritha G[15]	2020	美国、意大利	横断面研究	167	KPPS、BPI	88	A、M、X
李耀[16]	2019	中国（江苏徐州）	横断面研究	128	VAS 评分	49.2	F
Conran J[17]	2019	瑞典	横断面研究	100	Short Form (SF) -36	80	C、Q、R
Mayela R[18]	2017	墨西哥	横断面研究	341	KPPS	88.60	A、F、M、S
Erhan A[19]	2017	土耳其	横断面研究	113	VAS 评分	64.6	A、F、T、U
张晓艺[20]	2014	中国（江苏苏州）	横断面研究	343	VAS 评分	47.8	F
杨芬[21]	2014	中国（北京）	横断面研究	92	简易疼痛问卷、VAS	52.2	F、G
戴云涛[22]	2012	中国（北京）	横断面研究	74	简易疼痛问卷	23	A、B
LaurenceN[23]	2008	法国	横断面研究	450	麦吉尔疼痛问卷	61.8	F、V、W

注： A.性别，B.年龄，C.病程，D.MMSE 评分，E.MoCa 评分，F.抑郁情绪，G.UPDRSIII评分，H.Hoehn-Yahr 分级，I.左旋多巴等效日剂量(LEDDs) ，J.FS-14 评分，K.PDSS-2 评分，L. 中缝核回声变化，M.NMSS 评分，N.PSQI 睡眠质量评分，O.易患疼痛的医疗状况，P.UPDRSIV运动并发症，Q.平衡性，R.与健康相关生活质量，S.运动亚型 T.UPDRS 第二部分，U.强直，V. 发病年龄，W.运动波动，X.心血管障碍；UPDRS(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)=统一帕金森病评定量表，NRS(Numerical Rating Scale)=疼痛数字评价量表，KPPS(King's Parkinson's Disease Pain Scale) =国王帕金森病疼痛量表，VAS(Visual Analogue Scale) =视觉模拟量表；MMSE(Mini-mental State Examination)=简易精神状态量表；FS-14=疲劳量表；NMSS=非运动症状评价量表

表 2　PD 患者疼痛影响因素横断面研究的质量评价结果

Table 2　Quality evaluation results of cross-sectional studies on influencing factors of pain in PD patients

纳入研究	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	总分
李俊[9]	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	8
邢峰博[10]	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	6
唐佳[11]	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	8
李晓涵[12]	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	9
刘育栋[14]	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	9
Pritha G[15]	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	7
李耀[16]	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	6
Conran J[17]	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	8
Mayela R[18]	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	7
Erhan A[19]	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	8
张晓艺[20]	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	1	7
杨芬[21]	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	6
戴云涛[22]	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	6
Laurence N[23]	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	8

注：①是否明确了资料的来源（调查/文献回顾）；②是否列出了暴露组和非暴露组（病例和对照）的纳入及排除标准或参考以往的出版物；③是否给出了鉴别患者的时间阶段；④如果不是人群来源的话，研究对象是否连续；⑤评价者的主观因素是否掩盖了研究对象其他方面情况；⑥描述了任何为保证质量而进行的评估（如对主要结局指标的检测/再检测）；⑦解释了排除分析的任何患者的理由；⑧描述了如何评价和（或）控制混杂因素的措施；⑨如果可能，解释了分析中是如何处理丢失数据的；⑩总结了患者的应答率及数据收集的完整性；⑪如果有随访，查明预期的患者不完整数据所占的百分比或随访结果

表 3　PD 患者疼痛影响因素病例对照研究的质量评价结果

Table 3　Quality evaluation results of case-control studies on influencing factors of pain in PD patients

纳入研究	研究人群选择				组间可比性	暴露因素测量			总分
	病例确定是否恰当	病例代表性	对照选择	对照确定	设计和统计分析时考虑病例和对照的可比性	暴露因素的确定	采用相同方法确定病例和对照组暴露因素	无应答率	
郭志颖[8]	1	1	1	1	2	1	1	0	8
孙海华[13]	1	1	1	1	2	1	1	0	8

2.3　PD 患者疼痛影响因素的描述性分析　16 项研究共涉及 24 个影响因素，其中 PD 患者疼痛的危险因素包括女性、老年病人、病程长、Hoehn-Yahr 分级高、发病年龄小、左旋多巴等效日剂量高、心血管障碍、中缝核回声变化异常、抑郁情绪高、UPDRS II、III评分高、存在运动并发症、FS-14 评分高（疲劳程度高）、PDSS-2、PSQI 睡眠质量评分高（睡眠障碍）、NMSS 评分高、存在 PD 相关运动亚型、运动波动、强直等情况、易患疼痛的医疗状况、平衡性差、与健康相关的生活质量差。PD 患者疼痛的保护因素包括 MMSE 评分高以及 MoCa 评分高。

表 4　PD 患者疼痛影响因素的描述性分析

Table 4　Descriptive analysis of influencing factors of pain in PD patients

相关因素	保护因素	危险因素
社会人口学		
性别	/	女性[8,9,12]
年龄	/	老年[22]
PD 情况		
病程	/	长[8,11,17]
Hoehn-Yahr 分级	/	高[8,12,13]
发病年龄	/	小[19]
用药情况		
左旋多巴等效日剂量	/	高[9]
共病情况		
心血管障碍	/	存在[15]
实验室检查		
中缝核回声变化	/	异常[12]
MMSE 评分	高[8]	/
MoCa 评分	高[8]	/
抑郁情绪评分	/	高[8,11-13,16,18-21,23]
UPDRSIII评分	/	高[8,13,21]
FS-14 评分	/	高[10]
PDSS-2 评分	/	高[11]
NMSS 评分	/	高[15,18]

PSQI 睡眠质量评分	/	高[14]
UPDRSIV评分	/	高[14]
UPDRSII评分	/	高[19]
PD 相关症状		
运动亚型	/	存在[18]
运动波动	/	明显[23]
强直	/	明显[19]
其他		
易患疼痛的医疗状况	/	差[14]
平衡性	/	差[17]
与健康相关生活质量	/	差[17]

2.4　PD 患者疼痛影响因素的 Meta 分析　纳入的 16 项研究中，可对 6 种影响因素作 Meta 分析，分别是性别、病程、抑郁情绪、UPDRSIII评分、Hoehn-Yahr 分级、NMSS 评分。

2.4.1　性别　有 7 项[8,9,12,15,18,19,22]研究报道性别是 PD 患者发生疼痛的影响因素，异质性检验显示 P=0.005（＜0.01）、I^2=68%（＞50%），故采用随机效应模型，结果表示女性为 PD 患者发生疼痛的危险因素[OR=3.73，95%（1.75,7.96），P=0.0007]，见图 2。

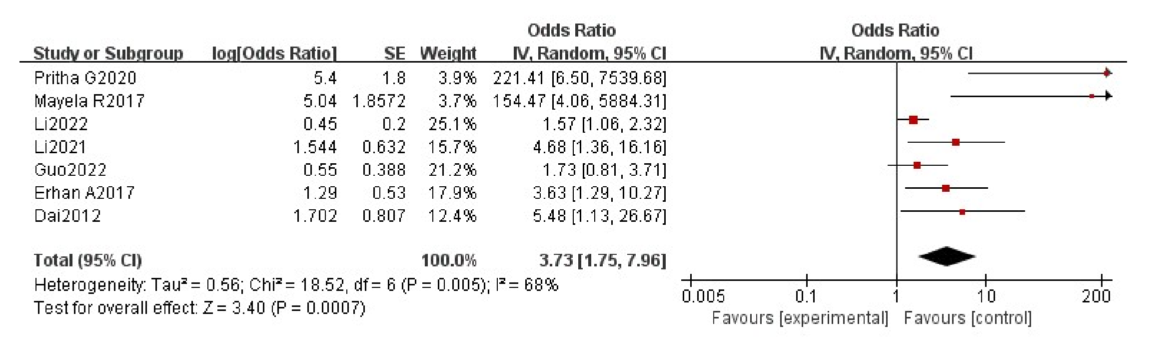


图 2　性别对 PD 患者疼痛发生影响的森林图

Figure 2　Forest plot of gender effect on pain occurrence in PD patients

2.4.2　病程　有 3 项[8,11,17]研究报道 PD 病程的长短会影响患者疼痛的发生，异质性检验显示 P=0.17（＞0.1），I^2=44%（＜50%），故采用固定效应模型，结果表示 PD 病程长是患者发生疼痛的危险因素[OR=1.35，95%（1.15,1.60），P=0.0003]，见图 3。

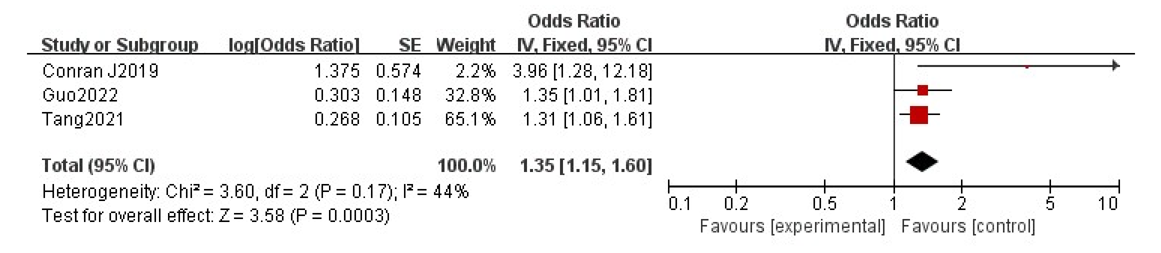


图 3　病程对 PD 患者疼痛发生影响的森林图

Figure 3　Forest plot of the influence of disease course on pain occurrence in PD patients

2.4.3　抑郁情绪　有 10 项[8,12,13,16,18-21,23]研究报道抑郁情绪会影响 PD 患者疼痛的发生，鉴于 10 项研

究中采用了不同的抑郁评估工具，故对该结局指标采取亚组分析。其中 1 项研究采用 HAMD-17 量表进行评估，1 项研究采用 HADS-D 进行评估，2 项研究仅表示抑郁情绪，6 项研究采用 HAMD 量表进行评估。异质性检验显示 P=0.01（＜0.1），I^2=57%（＞50%），故采用随机效应模型，结果表示 PD 患者的抑郁情绪是患者发生疼痛的危险因素[OR=1.14，95%（1.07,1.22），P＜0.0001]，见图 4。

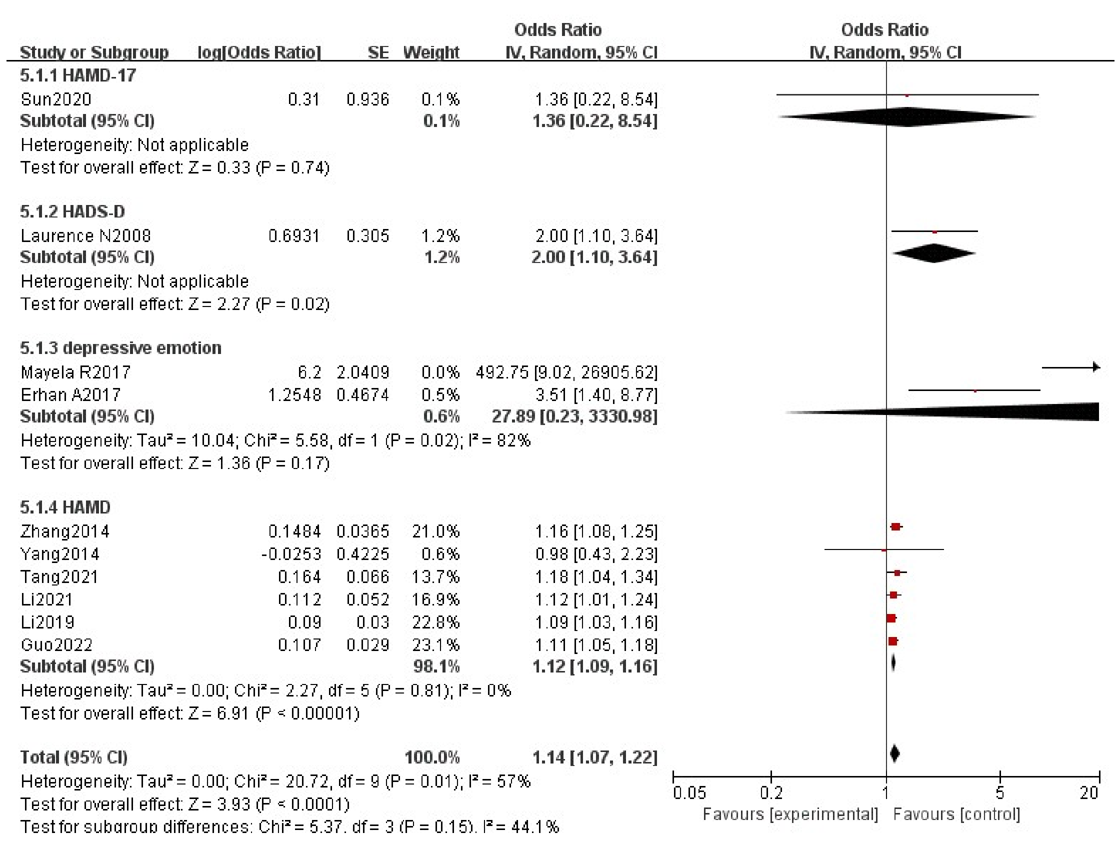


图 4　抑郁情绪对 PD 患者疼痛发生影响的森林图

Figure 4　Forest plot of the effect of depression on pain occurrence in PD patients

2.4.4　UPDRSIII评分　有 3 项[8,13,21]研究报道 UPDRSIII评分会影响 PD 患者疼痛发生，异质性检验显示 P=0.38（＞0.1），I^2=0%（＜50%），故采用固定效应模型，结果表明 PD 运动障碍也是患者发生疼痛的危险因素[OR=1.07，95%（1.03,1.11），P=0.0002]，见图 5。

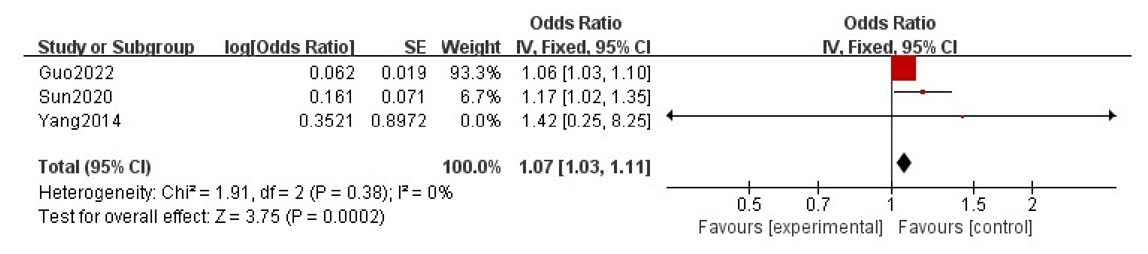


图 5　UPDRSIII评分对 PD 患者疼痛发生影响的森林图

Figure 5　Forest plot of the effect of UPDRSIII score on pain occurrence in PD patients

2.4.5　Hoehn-Yahr 分级　有 3 项[8,12,13]研究报道 Hoehn-Yahr 分级是 PD 患者疼痛的影响因素，异质性检

验显示 P=0.14（>0.1），I^2=50%，故采用固定效应模型，结果表明 Hoehn-Yahr 分级高是 PD 患者发生疼痛的一项危险因素[OR=2.28，95%（1.28,4.04），P=0.005]，见图 6。

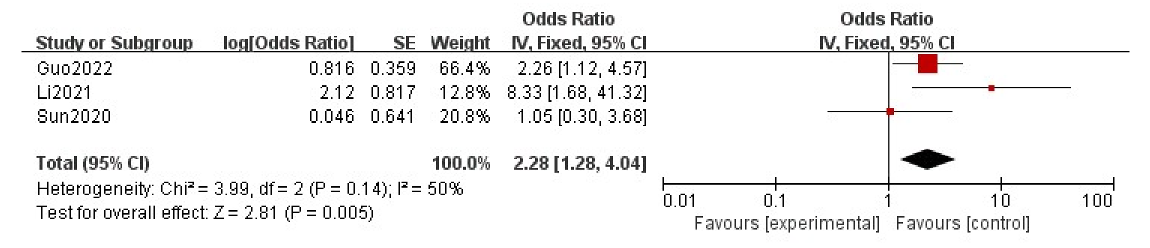


图 6　Hoehn-Yahr 分级对 PD 患者疼痛发生影响的森林图

Figure 6　Forest plot of the effect of Hoehn-Yahr grading on pain occurrence in PD patients

2.4.6　NMSS 评分　有 2 项[15,18]研究报道 NMSS 量表评分高是 PD 患者疼痛的影响因素，异质性检验显示 P=0.24（>0.1），I^2=20%（>50%），故采用固定效应模型，结果表明 PD 非运动症状程度重是患者发生疼痛的危险因素[OR=1.68，95%（1.46,1.93），P<0.00001]。见图 7。

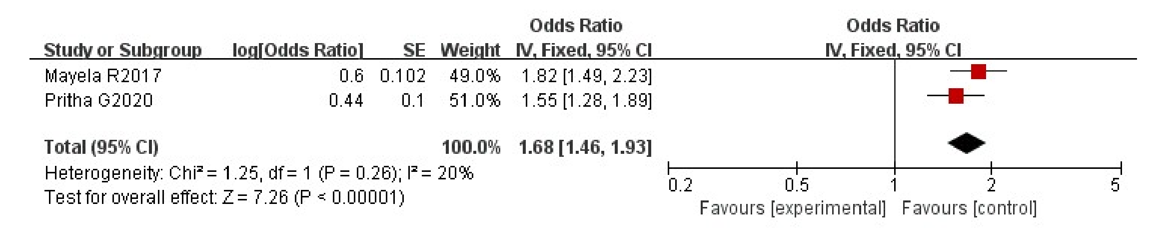


图 7　NMSS 评分对 PD 患者疼痛发生影响的森林图

Figure 7　Forest plot of the effect of NMSS score on pain occurrence in PD patients

2.5　敏感性分析与发表偏倚评价　通过敏感性分析方法探究单项研究对合并 RR 值的影响，逐一排除结果发现有 2 篇文献[24,25]对结果异质性产生较大影响。采用漏斗图对纳入文献进行发表偏倚评估，漏斗图呈现分布均匀且对称的状态，表明纳入文献不存在发表偏倚，见图 8。

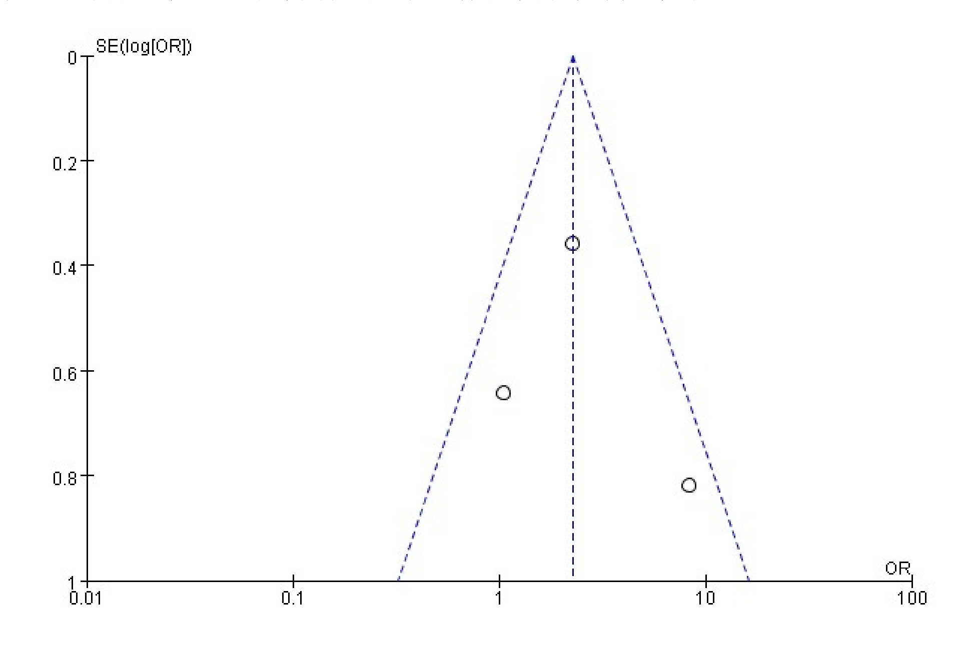


图 8 纳入文献发表偏倚漏斗图

Figure 8 Funnel plot of publication bias in the included literature

2.6 GRADE 等级评价 对纳入文献合并效应量的结局指标进行质量评级，结果显示，“性别”、“NMSS 评分”2 项结局指标为中等质量证据，“病程”、“抑郁情绪”、“UPDRSIII评分”3 项结局指标为低质量证据，“Hoehn-Yahr 分级”结局指标为极低质量证据。详细内容及降级因素见表 5。

表 5 纳入文献的 GRADE 证据质量评价情况

Table5 Evaluation of the quality of GRADE evidence in the included literature

结局指标	研究数量	偏倚风险	不一致性	不精确性	间接性	发表偏倚	总样本量	相对效应（95%置信区间）	证据质量
性别	7	不严重	严重②	不严重	不严重	无	1283	3.73（1.75,7.96）	中
病程	3	严重①	不严重	严重③	不严重	无	317	1.35（1.15,1.60）	低
抑郁情绪	10	严重①	不严重	严重③	不严重	无	1851	1.14（1.07,1.22）	低
UPDRSIII评分	3	严重①	不严重	严重③	不严重	无	302	1.07（1.03,1.11）	低
Hoehn-Yahr 分级	3	严重①	不严重	不严重	不严重	无	296	2.28（1.28,4.04）	极低
NMSS 评分	2	严重①	不严重	不严重	不严重	无	508	1.68（1.46,1.93）	中

注：①结局测量偏主观性、随访不完整性；②I^2＞50%；③研究合并结果可信区间宽度较小。

3 讨论

本研究对 PD 患者疼痛影响因素的相关研究进行系统评价，共纳入 16 篇文献，包括 14 项横断面研究和 2 项病例对照研究，且 9 篇研究质量较高，6 篇研究质量中等，Meta 分析结果相对可信。

3.1 女性 PD 患者疼痛发生率更高 本研究结果显示女性 PD 患者更容易发生疼痛。既往研究表明性别是影响 PD 发生发展的关键因素，女性疼痛程度进展更快，而男女 PD 患者的疼痛发病机制亦有所不同，也支撑了我们得到的结论[26,27]。其原因可能是 PD 女性患者对疼痛的敏感度相较于男性患者更强，绝经后的老年女性患者体内雌激素及黄体酮水平下降，对事物的感知能力及思想认知比男性更复杂，对自身病情和症状的变化关注度更高[28-30]。一项动物实验研究也表明能够阻断小胶质细胞激活的抑制剂仅仅在雄性小鼠中产生并发挥疼痛逆转作用[31]。此外，女性患者的肌肉骨骼质量也较低，因此，在先前研究当中报道过肌肉骨骼疼痛在 PD 患者中是占比较大的一类疼痛，且以女性患者居多[17]。纳入研究存在异质性，进行敏感性分析结果得知，Pritha G 等[15]的研究是异质性的主要来源。与其他研究相比较，可能有以下几点原因：（1）PD 诊断标准不同：Pritha G 等和李俊等[9]研究纳入的患者均符合 2015 年运动障碍协会诊断标准，而其他研究纳入的患者符合英国帕金森病协会脑库的诊断标准，在采用单

项去除法检测时发现二者异质性结果均下降，且去除 Pritha G 等的研究时下降幅度更大，说明不同诊断标准可能是其中的潜在原因之一。（2）PD 人群差异性：Pritha G 等的研究为双中心的国际性研究，对象分别来自意大利与美国，相关研究[32]显示美国 PD 患病率在所有亚型及年龄组中男性均高于女性，非运动症状在男性患者中更加明显，同时来自意大利和美国的患者存在明显的地理环境、种族、文化等差异，混杂因素较多[33]，所以 Pritha G 等的研究在性别影响 PD 患者疼痛方面虽有统计学差异，但差异并不明显。其他研究的 PD 患者均来自于同一个国家，人群特征相比之下较为统一，无其他混杂因素，具有明显的统计学差异。（3）PD 疼痛测评工具不同：Pritha G 等的研究采用 2 种疼痛评估工具，分别是国王帕金森病疼痛量表（KPPS）和短暂疼痛量表（BPI），而其他研究均采用一种疼痛评估工具。疼痛被认为是对 PD 患者生活质量影响最大的非运动症状之一，大多研究均显示疼痛与女性显著相关，未来在进行药物治疗的同时需特别注重对女性患者生理及社会心理的关怀，提高生活质量。

3.2　病程长的 PD 患者易发生疼痛　本研究结果显示病程长是 PD 患者发生疼痛的危险因素之一。既往研究表明 PD 病情持续时间越长疼痛程度越剧烈、频率越高，且随病情时间渐长，疼痛将朝向多模态势发展，这与我们得到的结果相一致。[34]究其机制，可能是因为随着疾病的进展和推移，基底神经节内多巴胺和谷氨酸含量消耗过多，在一定程度上导致 PD 疼痛或加重，或是多巴胺能神经元凋亡增加，过度抑制丘脑的神经活动，产生肌张力性疼痛[35]。因此，临床应更加关注病程长的 PD 患者，详细询问疼痛既往史及现病史，识别疼痛类型，选择合适的疼痛干预方式。

3.3　抑郁情绪程度越高越容易发生疼痛　本研究结果显示抑郁情绪是 PD 患者发生疼痛的重要危险因素。从较早期研究开始，抑郁和疼痛的关联性似乎一直较强。Abdul 等研究中报道疼痛严重程度及其所致的残疾均与抑郁直接相关，PD 非运动症状相互影响，慢性疼痛亦会导致抑郁风险显著增加，进一步验证本研究所得结论[36,37]。有研究认为中脑边缘多巴胺能系统在疼痛中发挥重要作用，它能够将多巴胺输送至神经结构，例如前额叶皮层、杏仁核等区域。其中杏仁核能够控制人的情绪、执行能力，并且参与疼痛的调控过程[38]。抑郁情绪的患者杏仁核功能异常也会导致疼痛出现[39]。一项动物试验研究表明抑郁和疼痛二者相互影响，小鼠的抑郁行为容易诱发持续性痛觉过敏，反之持续的痛觉反应又会加重小鼠的社会回避抑郁样行为[40]。纳入研究存在异质性，进行敏感性分析结果得知 Mayela R 等[18]的研究是异质性的主要来源，究其原因可能是抑郁测评工具的不同。在进行抑郁情绪对疼痛是否产生影响的 Meta 分析时，由于纳入研究的评估工具不同而采用亚组分析，其中 Mayela R 等与 Erhan A 等[19]的研究因只显示抑郁情绪而被单独列为一组，这两项研究是异质性的来源且 Mayela R 等是主要来源，其中 Mayela R 等的研究采用的是 NMSS 量表中子项目的评分，Erhan A 等是根据 DSM-IV（精神障碍诊断与统计手册）的部分内容进行评定，其他研究中的评估工具分别为：1 项采用 HAMD-17，一项采用 HADS-D，6 项采用 HAMD。而现有研究认为 HAMD 与 HADS-D 对抑郁症的评定均有较高的准确性和灵敏性

[41]。因此，临床中对患有抑郁症或者存在抑郁情绪的 PD 患者需多加关注，早期介入治疗，防止后期发展为疼痛。

3.4　运动功能障碍程度越高越容易发生疼痛　本研究结果显示 UPDRSIII评分高是 PD 患者发生疼痛的一项危险因素，说明患者运动障碍程度越高越容易发生疼痛。Carsten 等在一项疼痛管理研究中表明疼痛程度可能会被伴随的运动障碍无限放大，另一项研究也说明在“关”期状态下，疼痛症状会伴随运动障碍波动而更频繁和明显，也证实了我们的研究结果[42,43]。究其原因可能是运动障碍患者疼痛敏感性增加，研究认为 PD 患者发生运动障碍起源于中枢通路的致敏性，而患者疼痛通路也会受到影响，其中神经基质活性增加，中枢疼痛通路更加敏感，对压力性疼痛阈值降低，二者是共存的关系[44]。另一项研究显示运动障碍中僵直与疼痛关联性最强，因身体柔韧性下降使身体力学和正常姿态发生改变，从而导致骨骼肌肉疼痛，干扰患者正常从事工作或家务劳动[45]。但有较早研究认为运动障碍中行动迟缓、冻结步态均会导致疼痛，而震颤与疼痛并无关联性[46]。因此，在临床中应特别关注运动功能损伤较严重患者，尤其是存在较严重的步态障碍与僵直表现的患者，后续治疗中可配合功能锻炼缓解疼痛情况。

3.5　Hoehn-Yahr 分级越高疼痛越明显　本研究结果显示 Hoehn-Yahr 分级高是患者发生疼痛的危险因素，Hoehn-Yahr 分级是根据患者的临床运动症状评定，分级越高说明肢体患病情况越严重，运动症状的加重会导致中枢致敏性更强，与前文运动障碍对疼痛的影响结果相呼应。

3.6　非运动症状程度越高越容易发生疼痛　本研究结果显示，NMSS 评分高是患者发生疼痛的危险因素，表明非运动症状程度重（尤其是负性情绪、睡眠障碍、疲劳）的患者易发生疼痛。这一结果涵盖前文的抑郁症状，同时也包括睡眠障碍、疲劳等其他非运动症状。既往研究[47]显示疼痛的 PD 患者中有约 80%的患者存在睡眠障碍，疼痛与睡眠障碍高度相关。相反地，焦虑抑郁等负性情绪越重、生活质量越差的患者越容易发生疼痛，这些均与本研究结果相似[48]。究其原因可能是 PD 非多巴胺能结构能够介导脊髓、脑干及边缘系统，若发生结构变性则会导致疼痛，因此患者存在睡眠障碍或疲劳时产生的疼痛便与脑干或多巴胺以外的神经递质失常有关[49]。疼痛与其他非运动症状关系密切，在临床上对一些非运动症状需早识别早干预，防止疾病进展。

本研究存在以下几点局限性：（1）在检索时未进行主题词与自由词相结合，容易纳入过多与主题不相关的文献，增加后续筛选的困难性；（2）最终纳入的研究类型以横断面研究居多，很难看到研究发展的连续性，且对事件的因果关系难以完全确定；（3）本研究涉及的影响因素较多但是较为分散，纳入研究共同的影响因素仅有 6 种，无法对单项研究影响因素进行 Meta 分析。

4　小结

综上所述，本研究对 PD 患者发生疼痛的影响因素进行系统评价，结果显示 PD 女性、病程长、抑郁情绪高、运动障碍程度高、Hoehn-Yahr 分级高、其他非运动症状严重是 PD 患者发生疼痛的危险因

素，而认知功能正常、精神状态好是 PD 患者发生疼痛的保护性因素。因此，在临床工作中需要密切关注女性及病程较长的患者，同时关注运动症状及其他（负性情绪、睡眠障碍、疲劳）非运动症状较严重的患者，在早期加强对疼痛的评估与筛查，尽早发现 PD 发生疼痛的危险因素，有效控制疼痛发生率。未来仍需要进行大样本、多中心的影响因素研究以进一步明确疼痛的危险与保护因素。另外，需建立 PD 疼痛风险预测模型，明确疼痛造成的影响，并针对预测结果进行防范性临床干预措施，最终达到改善生活质量、延缓疾病进程的效果。

作者贡献：章雨桐、徐桂华进行文章的构思与设计，结果的分析与解释；章雨桐、王秋琴负责数据收集与整理；章雨桐、徐语晨、翁恒、梁咏琪、汪露露进行统计学处理；章雨桐进行论文撰写；王庆进行论文修订；王秋琴、王庆负责文章的质量控制及审校；徐桂华对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1]Qi S, Yin P, Wang L, et al. Prevalence of Parkinson's Disease: A Community-Based Study in China[J]. Mov Disord, 2021, 36(12): 2940-2944.
[2]Rukavina K, Leta V, Sportelli C, et al. Pain in Parkinson's disease: new concepts in pathogenesis and treatment[J]. Curr Opin Neurol, 2019, 32(4): 579-588.
[3]Marques A, Brefel-Courbon C. Chronic pain in Parkinson's disease: Clinical and pathophysiological aspects[J]. Rev Neurol (Paris), 2021, 177(4): 394-399.
[4]曾宪涛, 刘慧, 陈曦, et al. Meta 分析系列之四:观察性研究的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(04): 297-299.
[5]杨慧锋, 牛伟华, 施月仙, et al. 慢性心力衰竭患者发生认知功能障碍影响因素的系统评价[J]. 中国全科医学, 2022, 25(13): 1642-1650.
[6]Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-5.
[7]尹丽达, 王佳森, 贺永超, et al. 现场第一反应者早期除颤对院外心脏骤停患者存活率影响的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2022, 25(14): 1757-1764.
[8]郭志颖, 刘卫国, 孙钰, et al. 初诊帕金森病患者疼痛相关危险因素分析[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2022, 22(03): 173-178.
[9]Li J, Zhu B F, Gu Z Q, et al. Musculoskeletal Pain in Parkinson's Disease[J]. Frontiers in Neurology, 2022, 12.
[10]邢峰博. 帕金森病患者的疼痛特征及转归[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(11).
[11]唐佳. 帕金森病疼痛患者的临床特征及基于 KPPS 对帕金森病疼痛分类的初步探究[D]. 昆明医科大学, 2021.
[12]李晓涵. 帕金森病伴发疼痛的影响因素研究[D]. 吉林大学, 2021.
[13]孙海华, 肖佩荣. PD 患者疼痛的相关危险因素分析[J]. 现代医学与健康研究（电子版）, 2020, 4(17): 109-110.
[14]刘育栋. 帕金森病伴慢性疼痛的临床特点及危险因素分析[D]. 南昌大学, 2020.
[15]Ghosh P, Imbriani P, Caputi N, et al. A Dual Centre Study of Pain in Parkinson's Disease and Its Relationship with Other Non-Motor Symptoms[J]. Journal of Parkinson's disease, 2020, 10(4): 1817-1825.
[16]李耀. 帕金森病伴疼痛的临床特点及相关因素[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2019, 26(4).
[17]Joseph C, Jonsson-Lecapre J, Wicksell R, et al. Pain in persons with mild-moderate Parkinson's disease: a cross-sectional study of pain severity and associated factors[J]. International journal of rehabilitation research. Internationale Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung. Revue internationale de recherches de readaptation, 2019,

42(4): 371-376.
[18]Rodriguez-Violante M, Alvarado-Bolanos A, Cervantes-Arriaga A, et al. Clinical Determinants of Parkinson's Disease-associated Pain Using the King's Parkinson's Disease Pain Scale[J]. Movement disorders clinical practice, 2017, 4(4): 545-551.
[19]Ozturk E A, Gundogdu I, Kocer B, et al. Chronic pain in Parkinson's disease: Frequency, characteristics, independent factors, and relationship with health-related quality of life[J]. Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation, 2017, 30(1): 101-108.
[20]张晓艺. 帕金森病伴慢性疼痛患者的临床特征及认知功能的相关性分析[D]. 苏州大学, 2014.
[21]杨芬, 张英谦, 吕强, et al. 帕金森病患者伴发疼痛的特点及其相关因素的研究[J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27(2).
[22]戴云涛. 帕金森病伴慢性疼痛与抑郁症的发病率及其相关性分析[D]. 中国医科大学, 2012.
[23]Negre-Pages L, Regragui W, Bouhassira D, et al. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey[J]. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, 2008, 23(10): 1361-9.
[24]Ghosh P, Imbriani P, Caputi N, et al. A Dual Centre Study of Pain in Parkinson's Disease and Its Relationship with Other Non-Motor Symptoms[J]. J Parkinsons Dis, 2020, 10(4): 1817-1825.
[25]Nègre-Pagès L, Regragui W, Bouhassira D, et al. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey[J]. Mov Disord, 2008, 23(10): 1361-9.
[26]Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference?[J]. J Parkinsons Dis, 2019, 9(3): 501-515.
[27]Silverdale M A, Kobylecki C, Kass-Iliyya L, et al. A detailed clinical study of pain in 1957 participants with early/moderate Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018, 56: 27-32.
[28]Balash Y, Korczyn A D, Migirov A A, et al. Quality of life in Parkinson's disease: A gender-specific perspective[J]. Acta Neurol Scand, 2019, 140(1): 17-22.
[29]Georgiev D, Hamberg K, Hariz M, et al. Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective[J]. Acta Neurol Scand, 2017, 136(6): 570-584.
[30]Zella M a S, May C, Müller T, et al. Landscape of pain in Parkinson's disease: impact of gender differences[J]. Neurol Res, 2019, 41(1): 87-97.
[31]Casale R, Atzeni F, Bazzichi L, et al. Pain in Women: A Perspective Review on a Relevant Clinical Issue that Deserves Prioritization[J]. Pain Ther, 2021, 10(1): 287-314.
[32]Savica R, Grossardt B R, Rocca W A, et al. Parkinson disease with and without Dementia: A prevalence study and future projections[J]. Mov Disord, 2018, 33(4): 537-543.
[33]Van Den Eeden S K, Tanner C M, Bernstein A L, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity[J]. Am J Epidemiol, 2003, 157(11): 1015-22.
[34]Camacho-Conde J A, Campos-Arillo V M. The phenomenology of pain in Parkinson's disease[J]. Korean J Pain, 2020, 33(1): 90-96.
[35]Truini A, Frontoni M, Cruccu G. Parkinson's disease related pain: a review of recent findings[J]. J Neurol, 2013, 260(1): 330-4.
[36]Buhmann C, Ip C W, Oehlwein C, et al. [Parkinson Disease and Pain - diagnostic and therapeutic approaches to a challenging non-motor symptom][J]. Fortschr Neurol Psychiatr, 2018, 86(S 01): S48-s58.
[37]Rana A Q, Qureshi A R M, Rahman N, et al. Disability from pain directly correlated with depression in Parkinson's disease[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2017, 160: 1-4.
[38]Yang S, Boudier-Revéret M, Choo Y J, et al. Association between Chronic Pain and Alterations in the Mesolimbic Dopaminergic System[J]. Brain Sci, 2020, 10(10).
[39]Hu X, Song X, Yuan Y, et al. Abnormal functional connectivity of the amygdala is associated with depression in

Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30(2): 238-44.
[40]Piardi L N, Pagliusi M, Bonet I, et al. Social stress as a trigger for depressive-like behavior and persistent hyperalgesia in mice: study of the comorbidity between depression and chronic pain[J]. J Affect Disord, 2020, 274: 759-767.
[41]Wu Y, Levis B, Sun Y, et al. Accuracy of the Hospital Anxiety and Depression Scale Depression subscale (HADS-D) to screen for major depression: systematic review and individual participant data meta-analysis[J]. Bmj, 2021, 373: n972.
[42]Buhmann C, Kassubek J, Jost W H. Management of Pain in Parkinson's Disease[J]. J Parkinsons Dis, 2020, 10(s1): S37-s48.
[43]Storch A, Schneider C B, Wolz M, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications[J]. Neurology, 2013, 80(9): 800-9.
[44]Sung S, Farrell M, Vijiaratnam N, et al. Pain and dyskinesia in Parkinson's disease may share common pathophysiological mechanisms - An fMRI study[J]. J Neurol Sci, 2020, 416: 116905.
[45]Allen N E, Wong C M, Canning C G, et al. The Association Between Parkinson's Disease Motor Impairments and Pain[J]. Pain Med, 2016, 17(3): 456-462.
[46]Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77(7): 822-5.
[47]Gao L, Huang W, Cai L, et al. Association between sleep disturbances and pain subtypes in Parkinson's disease[J]. Neurol Sci, 2022, 43(8): 4785-4790.
[48]Defazio G, Antonini A, Tinazzi M, et al. Relationship between pain and motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease[J]. Eur J Neurol, 2017, 24(7): 974-980.
[49]Defazio G, Tinazzi M, Berardelli A. How pain arises in Parkinson's disease?[J]. Eur J Neurol, 2013, 20(12): 1517-23.